

Caso Clínico

Clinical Case

Agostinho Costa¹

Erlotinib: Um caso clínico de sucesso e algumas notas sobre a toxicidade hepática

Erlotinib: A successful clinical case and some notes about hepatic toxicity

Resumo

Apresenta-se o caso clínico de uma mulher com adenocarcinoma do pulmão em que se conseguiu o controlo da doença, durante quinze meses, com erlotinib em segunda linha. Cerca de cinco meses após o início do tratamento ocorreu hiperbilirrubinemia isolada de grau 3, que motivou a redução da dose para 100 mg/dia. A este propósito, fazem-se alguns comentários sobre a toxicidade hepática do erlotinib e sobre o efeito das interações farmacológicas no seu metabolismo.

Rev Port Pneumol 2008; XIV (Supl 3): S29-S34

Palavras-chave: Erlotinib, toxicidade hepática, hiperbilirrubinemia, interações farmacológicas.

Abstract

A case of a woman with lung adenocarcinoma in which fifteen-month disease control was achieved with second-line erlotinib treatment is presented. Five months after treatment beginning, isolated grade 3 hyperbilirubinemia occurred and daily dose was reduced to 100 mg. Comments on erlotinib hepatic toxicity and the pharmacologic interactions on erlotinib metabolism are given.

Rev Port Pneumol 2008; XIV (Supl 3): S29-S34

Key-words: Erlotinib, hepatic toxicity, hyperbilirubinemia, pharmacologic interactions.

¹Assistente Hospitalar Graduado. Unidade de Oncologia Pneumológica. Hospital Pulido Valente. Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE

Correspondência:
agostinhomatoscosta@gmail.com

Um caso clínico de sucesso

NS, sexo feminino, 61 anos, não fumadora, com antecedentes de HTA.

Queixas de dispneia de esforço, tosse irritativa, toracalgia direita, sudorese noturna, no início de Setembro de 2005.

Radiografia e TAC torácica na imagem (Fig. 1).

Broncofibroscopia: redução de calibre do BLM; biópsia brônquica e citologia do lavado positivas para adenocarcinoma.

Efectuou quimioterapia com carboplatina + gemcitabina de 8.11.05 a 24.01.06, com melhoria dos sintomas. Melhor resposta, após 4 ciclos: doença estável.

No final de Abril documentou-se progressão, já sugerida pela clínica.

Iniciou Tarceva® – 150 mg/dia – em 16.05.06 e duas semanas depois referiu melhoria da tosse e da dispneia, que se foi acentuando progressivamente, permitindo uma actividade próxima da que tinha antes do diagnóstico.

Esta melhoria clínica foi acompanhada de melhoria radiológica, muito evidente conforme se documenta nas radiografias seriadas (Fig. 2) e na TAC, efectuada dois meses após o início do tratamento (Fig. 3).

Em Outubro de 2006, a doente referiu um conjunto de sintomas – disúria e polaquiúria,

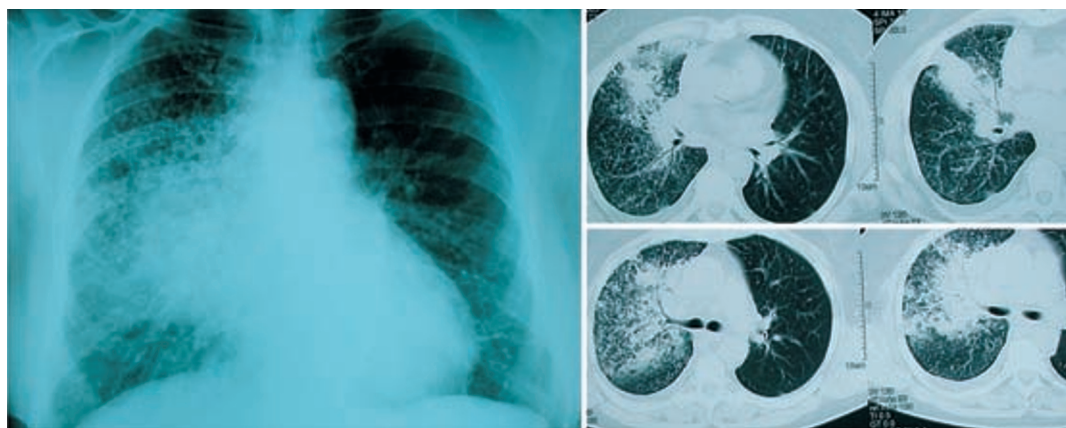


Figura 1 – Radiografia e TAC torácica iniciais



Figura 2 – Tarceva®, sequência radiográfica

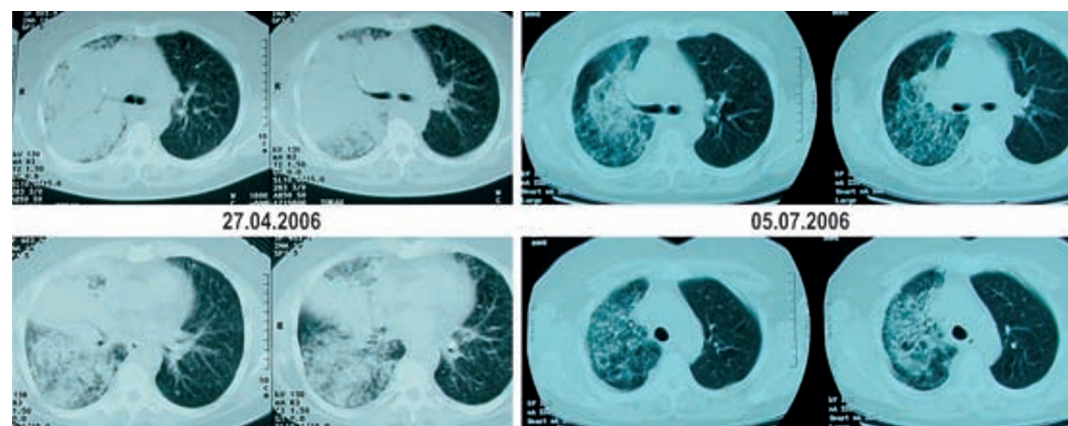


Figura 3 – Tarceva®, avaliação da resposta por TAC

sem evidência laboratorial de infecção urinária; taquicardia e desconforto pré-cordial com avaliação cardiológica sem alterações relevantes; diarreia mais frequente, atingindo, por vezes, o grau 2; mantinha mucosite oral ligeira e toxicidade cutânea (*rash* e perioníquia) de gravidade variável entre o grau 1 e o 2, com necessidade de acompanhamento pela dermatologia e de efectuar antibióterapia; apresentava valores de bilirrubina sérica superiores a três vezes o valor limite do normal, correspondendo a toxicidade de grau 3 (critérios CTCAE, *Version* 3.0, 2003), pelo que se suspendeu a medicação durante uma semana e se reiniciou o Tarceva® em 10.10.06 na dose de 100 mg/dia (Quadro I). Com esta redução da dose verificou-se o desaparecimento dos sintomas referidos, a normalização dos valores da bilirrubina e a melhoria dos sinais de toxicidade cutânea.

Manteve evolução clínica favorável, com controlo dos sintomas iniciais – tosse e dispneia de esforço – e sem aparecimento de novos sintomas atribuíveis à neoplasia, até Agosto de 2007 (15 meses de tratamento), quando se documentou progressão inequívoca da doença.

Depois da progressão ainda efectuou quimioterapia de terceira linha, porque mantinha bom estado geral com *performance status* 1, mas esta foi mal tolerada. Verificou-se agravamento gradual da situação clínica e a doente faleceu em Janeiro de 2008 – sobrevivência de 25 meses.

Algumas notas sobre a toxicidade hepática

Os mecanismos envolvidos na hepatotoxicidade grave das terapêuticas-alvo moleculares

Quadro I – Caso clínico: evolução de alguns parâmetros laboratoriais

Datas	02.05.06	12.06.06	05.09.06	03.10.06	P	10.10.06
Hemoglobina (g/dL)	15,6	16	16	15,9	A	15
Leuc. / Neutróf. (x10 ⁹ /L)	8,2 / 4,8	5,7 / 2,1	5,7 / 2,7	5,3 / 3,6	U	4,4 / 2,2
AST / ALT (U/L)	19 / 27	19 / 28	28 / 29	30 / 48	S	40 / 58
Bilirrubina total (mg/dL)	0,8	1,7	2,9	3,3	A	1,3

A incidência global de toxicidade hepática relacionada com o gefitinib ou o erlotinib é estimada em 11 %, sendo 2 % dos graus 2 e 3.

são mal conhecidos mas parece haver uma relação com as suas concentrações séricas. A incidência global de toxicidade hepática relacionada com o gefitinib ou o erlotinib é estimada em 11 %, sendo 2 % dos graus 2 e 3. As formas mais comuns são a citólise dos hepatócitos, provocada pela acção directa sobre as células que têm uma sobreexpressão de receptores EGFR, e a hiperbilirrubinemia isolada que tem como causa a inibição da UGT_{1A1}, que integra o mecanismo fisiológico de glucuronoconjugação e de excreção da bilirrubina.

A elevação isolada dos valores séricos da bilirrubina pode não traduzir patologia hepática e ser apenas o resultado do efeito dose-dependente do gefitinib e do erlotinib no metabolismo da bilirrubina. Apesar disso, recomenda-se a descontinuação do tratamento quando ocorram toxicidades de grau 3 ou 4.

Não foi estudada a segurança e a eficácia do erlotinib em doentes com insuficiência hepática, mas, atendendo ao conhecimento da sua hepatotoxicidade, a prescrição aos doentes com metástases hepáticas e aos que apresentam alterações da função deve ser feita com precaução e com vigilância laboratorial regular, sem esquecer os riscos da associação com outros agentes com toxicidade hepática reconhecida (álcool, paracetamol, etc.).

A toxicidade do erlotinib está relacionada com as suas concentrações séricas e como a sua metabolização é feita predominantemente pelo

CYP3A4, interessa conhecer de que forma é que este metabolismo pode alterar a depuração do erlotinib e condicionar a sua toxicidade.

Sabe-se que a depuração não é alterada pela idade, peso, género ou raça, mas que o tabagismo pode aumentá-la em cerca de 20 %.

Há um conjunto de fármacos que inibem a actividade do sistema enzimático CYP3A4 (Quadro II), alguns dos quais com utilização frequente em oncologia pneumológica, como a claritromicina e os antifúngicos da família dos azóis, e que podem assim potenciar a toxicidade do erlotinib.

Actuando em sentido oposto, ou seja, aumentando a depuração do erlotinib por indução da actividade daquele sistema enzimático, há também um conjunto de agentes farmacológicos que interessa conhecer, dada a possibilidade de reduzirem a eficácia do tratamento.

No Quadro III estão referidos alguns desses agentes e aí verificamos que alguns deles são frequentemente utilizados na nossa prática diária – dexametasona, fenitoína, carbamazepina. A este propósito, cabe uma referência ao hipericão (St. John's Wort), *Hypericum perforatum*, bastante utilizado em Portugal sob a forma de infusões devido aos seus efeitos antidepressivos, mas que se encontra também comercializado em comprimidos (Alacre®) e cujas interações com outros medicamentos usados em oncologia, nomeadamente o irinotecano, estão bem documentadas.

Como nota final, atendendo à elevada frequência com que são prescritos os inibido-

Quadro II – Interações farmacológicas que aumentam as concentrações séricas do erlotinib

Agentes	Mecanismos	Efeitos
Inibidores CYP3A4: claritromicina, eritromicina, antifúngicos azóis, inibidores da protease do VIH,...	Diminuem a depuração do erlotinib	Aumentam as concentrações séricas e a toxicidade

Modificado de Siegel-Lakhai et al. *The Oncologist* 2005; 10:579-589

Quadro III – Interações farmacológicas que reduzem as concentrações séricas do erlotinib

Agentes	Mecanismos	Efeitos
Indutores CYP3A4: dexametasona, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, hipericão, rifampicina,...	Aumentam a depuração do erlotinib	Diminuem as concentrações séricas e a eficácia
Inibidores da bomba de prótons	Aumentam o pH gástrico e reduzem a solubilidade do fármaco	Absorção reduzida do gefitinib comprovada; não estudada com o erlotinib
Antagonistas dos receptores H ₂ da histamina		

Modificado de Siegel-Lakhai *et al. The Oncologist* 2005; 10:579-589

res da bomba de prótons e os antagonistas dos receptores H₂ da histamina, vale a pena referir que está documentada a sua interferência com a absorção do gefitinib e que não foram efectuados estudos com o erlotinib. Sabe-se, no entanto, que a solubilidade do erlotinib se reduz com valores de pH superiores a 5, pelo que deve haver cuidado na associação daqueles medicamentos com o erlotinib.

Bibliografia

1. Loria Y, Perlemuter G, Malka D, *et al.* Drug insight: gastrointestinal and hepatic adverse effects of molecular-targeted agents in cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 268-78.
2. Siegel-Lakhai W, Beijnen J, Schellens J. Current knowledge and future directions of the selective epidermal growth factor receptor inhibitors erlotinib (Tarceva®) and gefitinib (Iressa®). *The Oncologist* 2005; 10:579-89.
3. RCM Tarceva®, Julho de 2007.